

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 15 (9)

September 2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/15920221580>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1580>



Linfoma multicêntrico em felino doméstico (*Felis catus*): relato de caso

Multicentric lymphoma in domestic feline (*Felis catus*): case report

Corresponding author

Mariane Linhares Saraiva

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop
mariane22.saraiva@gmail.com

Adriana Alonso Novais

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop

Luanna Ferreira Fasanelo Gomes

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop

Fernando Nardi Drummond

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop

Resumo. Os linfomas são neoplasias hematopoiéticas importantes na medicina de felinos domésticos e podem estar associados a leucemia viral felina (FeLV). Este artigo descreve um caso de linfoma multicêntrico em uma felina de 11 meses de idade com infecção pela FeLV, a qual apresentava inicialmente linfadenomegalia em linfonodos periféricos, mediastínicos, hepáticos e mesentéricos, além de apatia, regurgitação, êmese, emagrecimento progressivo e desidratação. Foi realizada citologia do linfonodo mediastínico e do linfonodo retrofaringeo esquerdo e após confirmação do diagnóstico foi instituído o tratamento com o protocolo OP (prednisolona e sulfato de vincristina), sendo observado boa resposta terapêutica com diminuição significativa da linfadenomegalia generalizada e poucos efeitos colaterais.

Palavras-chaves: Felinos, FeLV, Linfoma Multicêntrico.

Abstract. The lymphomas are important hematopoietic neoplasms in domestic feline medicine and may be associated with feline viral leukemia (FeLV). This article describes a case of multicentric lymphoma in an 11-month-old feline with FeLV infection, which initially presented with lymphadenomegalia in peripheral, mediastinal, hepatic and mesenteric lymph nodes, in addition to apathy, regurgitation, emesis, progressive weight loss and dehydration. cytology of the mediastinal lymph node and left retropharyngeal lymph node was performed and, after confirmation of the diagnosis, treatment was instituted with the OP protocol (prednisolone and vincristine sulfate), with a good therapeutic response with a significant decrease in generalized lymphadenopathy and few side effects.

Keywords: Felines, FeLV, Multicentric Lymphoma.

Introdução

Os linfomas são neoplasias de grande importância na medicina de felinos domésticos, pois representam mais de 50% dos tumores de origem hematopoiética que ocorrem nessa espécie, podendo acometer felinos de qualquer idade, sexo ou raça (CHOY & BRYAN, 2015). Esse tipo de neoplasia se desenvolve a partir da proliferação clonal de linfócitos anormais, originando-se principalmente em órgãos linfoides como baço, timo, medula óssea e linfonodos, mas também podem se desenvolver em outros órgãos devido a contínua migração dos linfócitos pelos diferentes

tecidos do organismo. O linfoma em felinos pode estar associado a leucemia viral felina (FeLV) e imunodeficiência viral felina (FIV) devido ao potencial oncogênico dessas retrovírus (OLIVEIRA et al., 2020; CALAZANS, DALECK & DE NARDI, 2016).

Os linfomas podem ser caracterizados através de sua distribuição anatômica no corpo, características morfológicas, imunofenotipo e características moleculares. De acordo com a localização anatômica, os linfomas podem ser classificados em: linfomas nodais, originados nos linfonodos como por exemplo, os linfomas

multicêntricos e mediastinais; ou linfomas extranodais quando originados em outros órgãos, como por exemplo, os linfomas tímicos, gastrointestinais, cutâneos, oculares, renais e espinhais (BARRS & BEATTY, 2012; COUTO, 2000). Os sinais clínicos relacionados ao linfoma em felinos são muito variados e dependem da localização anatômica onde se encontra a neoplasia e do estágio clínico da enfermidade. No caso do linfoma multicêntrico, dependendo do estágio clínico, as alterações mais comumente observadas são: letargia, anorexia, hipertermia e regurgitação, principalmente nos casos de acometimento dos linfonodos submandibulares e retrofaríngeos, os quais podem causar compressão esofágica predispondo a regurgitação. Também pode ocorrer gengivite, estomatite e abscessos indolentes (CHOY & BRYAN, 2015; NELSON & COUTO, 2015).

O diagnóstico dessa enfermidade se baseia na citologia aspirativa, histopatologia e imunohistoquímica dos linfonodos acometidos ou da massa tumoral. Também podem ser utilizados outros exames complementares para auxiliar no diagnóstico e avaliar a extensão da doença, tais como exames de imagem, análises hematológicas e bioquímicas, assim como, testes imunocromatográficos ou reação em cadeia da polimerase (PCR) para FeLV e FIV, já que essas retrovírus podem estar associadas ao linfoma (CALAZANS, DALECK & DE NARDI, 2016; BURKHARD & BIENZLE, 2013).

Calazans et al. (2016), descreveram um sistema de estadiamento clínico para linfomas em gatos que classifica os linfomas em: estágio I quando há um nódulo solitário ou um único linfonodo (ou órgão linfoide) acometido; estágio II quando há mais de um linfonodo sendo acometido do mesmo lado do diafragma, quando há presença de um nódulo extranodal com acometimento do linfonodo regional, presença de dois tumores extranodais do mesmo lado do diafragma com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais ou quando há a presença de um nódulo primário excisável no trato gastrointestinal com ou sem envolvimento apenas do linfonodo mesentérico relacionado; estágio III quando há a presença de dois tumores extranodais em lados opostos do diafragma, aumento de dois ou mais linfonodos acima e abaixo do diafragma, nódulo intra-abdominal primário não excisável ou presença de nódulos paraespinal ou epidural independente das outras áreas tumorais; estágio IV quando há alterações do estágio I, II ou III com envolvimento do fígado e/ou baço; e estágio V quando há alterações do estágio I, II, III, ou IV com envolvimento inicial do sistema nevososo central e/ou medula óssea. Além disso esse sistema de estadiamento propõem também uma subclassificação para todos os estágios em: (a) quando há ausência de sinais sistêmicos ou (b) quando há a presença de sinais sistêmicos.

O tratamento do linfoma multicêntrico consiste na utilização de quimioterapia sistêmica, combinando diferentes agentes quimioterápicos com o objetivo de induzir a remissão completa e duradoura da neoplasia e assim aumentar a longevidade e a qualidade de vida dos pacientes. A quimioterapia geralmente se fundamenta em três etapas: a indução, na qual as doses dos fármacos são maiores e os intervalos de administração são mais curtos, sendo o objetivo nesta fase induzir a remissão da massa tumoral; a manutenção, na qual as doses dos fármacos são menores do que na fase de indução e o intervalo entre as administrações são maiores, com objetivo de manter a massa tumoral regredida; a terceira etapa consiste na terapia de resgate que é empregada em casos de recidiva do crescimento da neoplasia (CALAZANS, DALECK & DE NARDI, 2016; MORRIS & DOBSON, 2007).

O prognóstico é desfavorável na maioria dos casos de linfoma multicêntrico, principalmente quando os felinos são portadores da FeLV, contudo existe uma grande variação quanto ao período de sobrevivência dos pacientes, sendo que em geral os animais tratados apresentam uma sobrevivência maior do que animais não tratados (HORTA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020). O presente trabalho tem por objetivo relatar e discutir um caso de linfoma multicêntrico em felino, com apenas 11 meses idade, portador da FeLV, o qual foi tratado com o protocolo OP (vincristina e prednisolona).

Relato de Caso

Foi atendida no hospital veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso, campus Sinop, uma fêmea felina, sem raça definida, com 11 meses de idade, pesando 2,3kg, não castrada, não vacinada, com acesso à rua e histórico de êmese logo após alimentação há uma semana. O animal apresentava normorexia, normodipsia, normouria e normoquesia.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se apática, com desidratação moderada (8%), escore corporal 2 (escala 1 a 5), aumento de linfonodos submandibulares, pré-escapulares, poplíteos e retrofaríngeo esquerdo, estando esse último muito aumentado à palpação. Os outros parâmetros estavam normais.

Foi realizado hemograma e bioquímica sérica com mensuração de creatinina, ureia, fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), albumina, globulinas e proteínas totais. No hemograma foi evidenciado leucopenia por neutropenia e linfopenia (tabela 1). Na bioquímica sérica foi encontrado apenas o aumento da FA (152U/l). Também foram realizados radiografia de tórax; ultrassonografia abdominal, torácica e da região cervical; e teste de imunocromatografia para FIV e FeLV (*kit* de imunocromatografia de fluxo bidirecional SNAP® Combo IDEXX). O teste para FIV e FeLV apresentou resultado positivo para antígenos da FeLV e negativo para anticorpos contra FIV.

Tabela 1. Hemograma realizado no primeiro atendimento da paciente, dia 28 de junho de 2021.

Eritrograma	Resultado	Valores de referência	Unidade de medida
Hemácias	8,27	5,0-10,0	$\times 10^6 / \mu\text{l}$
Hemoglobina	11,9	8,0-15,0	g/dL
Hematócrito	37,4	24-45	%
Volume corpuscular médio	45,3	39,0-55,0	fL
Concentração de hemoglobina corpuscular média	31,8	30,0-36,0	%
Leucograma	Resultado Referência	Valores de	Unidade de medida
Leucócitos Totais	3.900	5.500 – 19.500	μl
Neutrófilos bastonetes	39	0 - 300	
Neutrófilos segmentados	2.184	2.500 – 12.500	μl
Linfócitos	1.053	1.500 -7.000	μl
Eosinófilos	507	0 - 1500	μl
Monócitos	78	0 - 850	μl
Basófilos	39	raros	μl
Plaquetas	470.000	300 - 800	μl

Fonte: Hospital veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso - campus de Sinop.

Na ultrassonografia abdominal foi observado acentuado aumento de linfonodos mesentéricos e hepático, medindo até 1,80 cm e 1,02 cm, respectivamente, com ecotextura homogênea e ecogenicidade preservada. Presença de espessamento focal do jejuno chegando a 0,35 cm, com má definição da estratificação das camadas. Já na ultrassonografia da região torácica foi observado massa em tórax cranial medindo até 3,19 cm de altura. Na região cervical, a

ultrassonografia constatou compressão esofágica, provavelmente causada pelo aumento do linfonodo retrofaringeo esquerdo.

Na avaliação radiográfica do tórax observou-se aumento de radiopacidade tecidos moles no tórax cranial, causando alargamento do mediastino cranial, deslocamento dorsal da traqueia e caudal do coração (Figura 1). A paciente não apresentava efusão pleural.

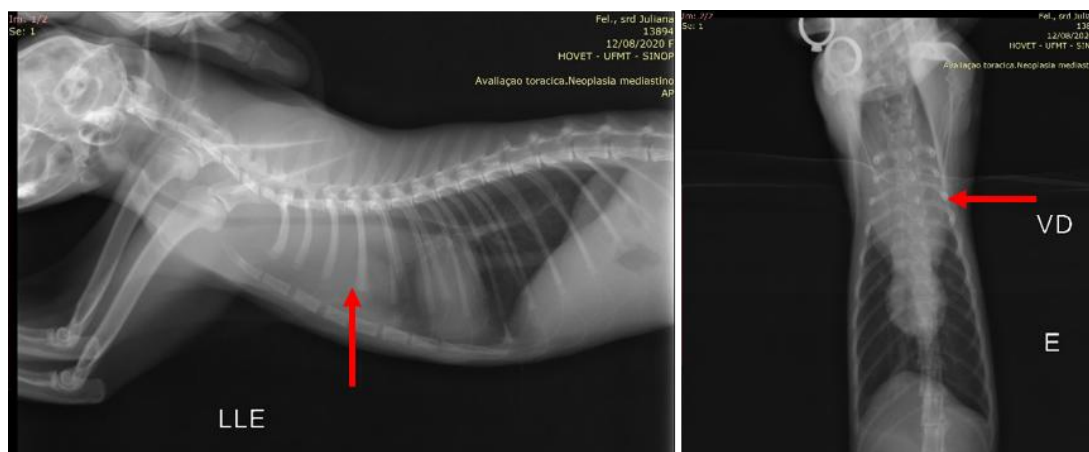


Figura 1. Imagem radiográfica do tórax da paciente realizado no primeiro atendimento: A) projeção latero-lateral esquerda e B) projeção ventro-dorsal, evidenciando aumento de radiopacidade tecidos moles no tórax cranial, causando alargamento do mediastino cranial (setas). Fonte: Hospital veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso - campus de Sinop.

A paciente foi internada e instituída fluidoterapia intravenosa (IV) com solução Ringer Simples na taxa de 13ml/hora durante 24 horas, para correção da desidratação e administrado metoclopramida 0,5mg/kg, IV, a cada 8 horas (TID), para controle da êmese. Contudo, a paciente continuou a apresentar regurgitação e êmese após alimentação provavelmente devido a compressão esofágica.

Após 24 horas internada a paciente foi liberada para continuar o tratamento de suporte em

casa, sendo prescrito: prednisolona 2mg/kg, via oral (VO), a cada 24 horas (SID), 5 dias; metoclopramida 0,5mg/kg, VO, TID, 5 dias; complexo vitamínico Glicopan Pet® 0,5ml/kg, VO, a cada 12 horas (BID), 15 dias; Leucogen® xarope 20mg/5ml, 5ml/animal, VO, BID, 20 dias e alimentação com ração úmida Hill's® Prescription Diet a/d condições críticas para cães e gatos. Foi recomendado não permitir o contato da paciente com outros gatos para evitar a transmissão da FeLV.

Depois de 5 dias a paciente retornou para reavaliação e apresentava normorexia, normodipsia, normouria, normoquesia, sem sinais de apatia, normohidratada e não havia apresentado regurgitação e êmese nos últimos três dias. Ao exame físico observou-se diminuição no tamanho do linfonodo retrofaringeo esquerdo, submandibulares e pré-escapulares. A paciente apresentava os demais parâmetros fisiológicos dentro da normalidade. Foi realizado também uma nova avaliação ultrassonográfica da região cervical, na qual constatou-se que não havia mais compressão esofágica. Então, foi feita a sedação da paciente, com Clorpromazina 0,3mg/kg e Tiletamina/Zolazepam (Zoletil® 50) 3mg/kg administrados por via intramuscular, para realização de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), guiada por ultrassonografia, do linfonodo retrofaringeo esquerdo e dos linfonodos mediastínicos,

Na citologia foi encontrada alta celularidade, composta por manto denso e homogêneo de pequenos e grandes linfócitos, apresentando citoplasma escasso e por vezes afilados, núcleo redondo a oval, nucléolos evidentes com cromatina pontilhada e eventuais macronúcleolos, sendo esse resultado sugestivo de linfoma. De acordo com o sistema de estadiamento clínico para linfomas em gatos, descrito por Calazans, Daleck & De Nardi, (2016), a paciente apresentava inicialmente linfoma em estágio III b.

Foi instituído o tratamento quimioterápico para linfoma, utilizando-se o protocolo OP com Sulfato de vincristina, 0,7mg/m², IV, a cada 7 dias por 4 semanas e Prednisolona, 1mg/kg, VO, SID por 28 dias, como protocolo de indução, pois esse protocolo adequava-se as condições financeiras da tutora e ao estágio do linfoma da paciente. Devido à agressividade da paciente durante o manejo para coleta de sangue e cateterização endovenosa para administração quimioterápica, também foi prescrito a administração de Gabapentina 30mg/kg, VO, duas horas antes da paciente vir para o hospital, como tranquilizante. A paciente foi submetida a análise hematológica e bioquímica a cada 7 dias, antes de cada sessão quimioterápica.

Após duas semanas de tratamento, foi repetida a ultrassonografia abdominal e torácica, na qual observou-se diminuição significativa no tamanho dos linfonodos mesentéricos, hepáticos e mediastínicos. No exame físico, foi percebido redução dos linfonodos submandibulares, retrofaringeos, pré-escapulares e poplíteos. Sendo observado, por tanto, uma diminuição de mais de 50% na linfadenomegalia generalizada que a paciente apresentava.

Após a terceira semana do tratamento quimioterápico, a paciente apresentou leucopenia (2600L) por neutropenia (837L) e secreção nasal purulenta, então foi suspensa a quarta sessão quimioterápica e prescrito suplementação vitamínica com Promun Cat® 2ml/animal, VO, SID,

30 dias e antibioticoterapia com Amoxicilina com Clavulanato de Potássio 20mg/kg, VO, BID, 12 dias.

Após a terceira sessão de quimioterapia, a tutora não retornou com a paciente para as demais sessões, retornando três semanas depois, relatando presença de apatia, hiporexia, êmese, diarreia, ataxia, incontinência fecal e urinária há 7 dias. Além do descrito pela tutora, foi observado no exame físico prostração, desidratação grave (10%), incoordenação, caquexia, secreção ocular serosa, enoftalmia e aumento de linfonodos submandibulares, retrofaringeos, pré-escapulares e poplíteos, taquipneia e crepitações na auscultação pulmonar, incontinência fecal, diarreia amarelada, estrabismo em olho esquerdo e tremor de cabeça.

A análise hematológica realizada nesse retorno evidenciou apenas presença de linfócitos reativos, leve trombocitopenia e na análise bioquímica foi encontrado hipoproteinemia (4,6g/dL), hipoalbumemia (1,37g/gL) e uremia (105mg/dL). As concentrações de cálcio total sérico, creatinina, ALT, FA e globulinas encontravam-se dentro dos valores de referência para a espécie. A ultrassonografia abdominal demonstrou aumento dos linfonodos mesentéricos e hepático, medindo até 1,3 cm e 0,9 cm, respectivamente, sendo evidenciado vários linfonodos mesentéricos aumentados. Também foi realizada ultrassonografia torácica, que evidenciou aumento dos linfonodos mediastínicos e presença de pequena quantidade de efusão pleural.

Diante da recidiva da doença, do quadro clínico apresentado pela paciente e prognóstico desfavorável, a tutora optou pela eutanásia do animal. O corpo foi encaminhado para necrópsia, na qual foi encontrado as seguintes alterações macroscópicas: linfadenomegalia de linfonodos mesentéricos, ilíacos mediais, mediastínicos craniais e esterno cranial, retrofaringeos mediais, cervicais profundos e superficiais, os quais apresentavam aspecto coalescentes, firmes e brancos; hepatomegalia; nódulos multifocais em parênquima renal medindo aproximadamente 0,6x0,8, firmes e brancos; evidênciação multifocal das placas de peyer e moderado espessamento difuso de parede no intestino delgado; pulmão com aspecto armado, difusamente avermelhado, brilhante e ao corte apresentava extravasamento de líquido avermelhado.

Na análise histopatológica pós morte foi observado proliferação neoplásica de linfócitos intermediários a grandes, não delimitada, não encapsulada, arranjada em manto e sustentada por escasso estroma fibrovascular, apresentando células redondas com citoplasma eosinofílico e escasso, núcleo redondo, com cromatina condensada e nucléolo inconspícuo, o que confirmou o diagnóstico de linfoma. Foi encontrado proliferação neoplásica em fígado, rins, intestino delgado, pulmão, glândula adrenal, pâncreas, hipófise, gânglio trigêmeo e meninges no encéfalo, sendo que os rins apresentavam aproximadamente

70% do parênquima renal com proliferação neoplásica.

Discussão

De acordo com Hartmann & Hofmann-Lehmann (2020), a FeLV é uma das infecções virais mais comum em felinos domésticos, sua prevalência tem diminuído com os programas de vacinação e de testagem para diagnóstico e isolamento de felinos positivos do contato com outros gatos, contudo alguns estudos apontam que a diminuição dessa enfermidade estagnou em alguns países, devido aos baixos índices de vacinação, o que acende o alerta para a importância da doença na medicina de felinos. Horta et al. (2020) relatam que a FeLV permanece altamente prevalente em países subdesenvolvidos, apesar da vacina está disponível. Como a infecção ocorre principalmente pelo contato com a saliva e as secreções nasais de um gato infectado, os felinos não vacinados, com acesso a rua e à animais errantes têm maiores chances de contrair a infecção (KENNEDY & LITTLE, 2015; NELSON & COUTO; 2015).

O fato da paciente desse caso apresentar a infecção pelo vírus da FeLV pode ter contribuído para o desenvolvimento do linfoma, pois de acordo com Hartmann & Hofmann-Lehmann (2020), Cristo et al. (2019) e Costa et al. (2017), o linfoma pode estar associado a FeLV, já que ela é causada por um retrovírus potencialmente oncogênico. Devido sua capacidade de integração no genoma da célula do hospedeiro, o vírus pode causar alterações no processo de crescimento e proliferação celular, principalmente em linfócitos, gerando células anormais que podem predispor o ao surgimento do linfoma.

A literatura reporta que na maioria dos casos os felinos com linfoma e FeLV são animais jovens (com menos de três anos de idade), não vacinados e com acesso à rua. Geralmente o linfoma nesses animais é multicêntrico ou mediastinal, embora possa ocorrer também linfomas extranodais (HORTA et al., 2020; CRISTO et al., 2019; KOJIMOTO et al., 2017; ZACHARY & MCGAVIN 2013; COUTO, 2000). Embora a infecção pela FeLV possa ocorrer em qualquer idade, Kennedy & Little (2015) relatam que os gatos filhotes, com menos de 16 semanas de idade, têm maior propensão de ficar com infecção persistente após exposição e os gatos persistentemente infectados acabam desenvolvendo algum dos distúrbios relacionados a FeLV, como por exemplo, imunossupressão, anemias arregenerativas ou linfomas. Essas informações supracitadas vão de encontro ao que foi observado no caso que estamos relatando.

De acordo com Costa et al. (2017) e Calazans, Daleck e De Nardi, (2016), o linfoma multicêntrico se caracteriza por linfadenomegalia regional ou generalizada, podendo ser observados aumento dos linfonodos torácicos e mediastinais, hepatomegalia e esplenomegalia, mas também

pode acometer sistema nervoso central (SNC). Neste caso foram encontrados inicialmente linfadenomegalia generalizada, mas ausência de hepatomegalia, esplenomegalia e alterações neurológicas, que se manifestou apenas após a interrupção da quimioterapia. Esses autores supracitados também reportam que o linfoma multicêntrico é mais frequente em cães, contudo pode ocorrer em gatos, nos quais raramente se observa linfadenomegalia periférica, sendo mais comum nos felinos o envolvimento dos linfonodos mesentéricos, fígado, baço e em alguns casos os rins. Porém, no presente caso a linfadenomegalia periférica foi observada desde o primeiro atendimento e foi a alteração que nos fez suspeitar do linfoma.

Almeida et al.(2019) e Nelso & Couto (2015), relatam que os sinais clínicos nos casos de linfoma, tanto em cães como em gatos, são muito variados e dependem da localização anatômica da neoplasia. Isso foi observado nesse caso, pois a paciente apresentava inicialmente apenas linfadenomegalia, regurgitação, êmese, desidratação e perda de peso progressiva, contudo posteriormente a paciente passou a apresentar também diarreia, alterações na ausculta pulmonar e alterações em sistema nervoso central devido à disseminação da neoplasia para outros órgãos. Morris & Dobson (2007) e Oliveira et al. (2020) reportam que em casos de linfoma, os linfonodos são aumentados e firmes, mas geralmente não são doloridos à palpação, essa descrição também foi observada no presente caso.

Quando a paciente chegou para atendimento, apresentava leucopenia por neutropenia e linfopenia, o que pode estar associado a imunossupressão causada pela FeLV e pelo linfoma. Já no exame hematológico realizado uma semana após o primeiro entendimento a paciente apresentou linfocitose por neutrofilia e monocitose, o que provavelmente ocorreu em resposta à terapia com glicocorticoide que havia sido instituída (WILLIAMS, HOHENHAUS & LAMB, 2020; COSTA et al., 2017).

É comum felinos com FeLV e/ou linfoma apresentarem anemia, a qual pode ter caráter multifatorial e estar relacionada tanto a inflamação crônica associada a doença, a diminuição do tempo de vida de eritrócitos, metabolismo anormal ou ainda por resposta diminuída da medula óssea à eritropoietina (JERICÓ, KOJICA & NETO, 2015). A paciente do presente caso não apresentou anemia, o que pode estar relacionado a um curto período da infecção e de desenvolvimento do linfoma, ao estágio e imunofenotipo do linfoma ou até mesmo em razão do subgrupo (A, B, C ou T) do FeLV o qual a paciente era portadora. O fato de a paciente não ter apresentado esse tipo de síndrome, nem outras síndromes hematológicas de forma importante, foi considerado um fator prognóstico favorável neste caso (COSTA et al, 2017; CALAZANS, DALECK & DE NARDI, 2016).

Após três semanas do início do tratamento quimioterápico a paciente apresentou grave neutropenia e secreção nasal purulenta, o que provavelmente estava relacionado à imunossupressão e infecções bacterianas secundárias. Esse tipo de alteração costuma ocorrer geralmente em pacientes oncológicos, principalmente nos casos de linfoma e infecção pela FeLV, e é um desafio a mais no tratamento desses pacientes de acordo com Vail (2013).

A literatura reporta que as principais alterações na bioquímica sérica de gatos com linfoma são a hipoalbumemia, azotemia, hipoproteinemia, hipercalcemia e elevação de ALT e FA, as quais podem ocorrer juntas ou de modo isolado (AWAYSHEH et al., 2016; CHOY & BRYAN, 2015). No presente caso a paciente apresentava apenas discreto aumento da fosfatase alcalina (152 U/l) no exame bioquímico inicial e durante o tratamento quimioterápico não foram observadas alterações na bioquímica sérica da paciente. Contudo, na última análise bioquímica realizada três semanas após a interrupção do tratamento, a paciente apresentava hipoalbumemia (1,37 g/dL), hipoproteinemia (4,6 g/dL) e uremia (105 mg/dL), alterações provavelmente relacionadas ao estado de caquexia em que se encontrava a paciente e ao comprometimento das funções hepática e renal devido à infiltração neoplásica nesses órgãos (VAIL, 2013).

De acordo com o sistema de estadiamento clínico para gatos com linfoma, descrito por Calazans, Daleck & De Nardi, (2016), a paciente desse caso apresentava inicialmente linfoma em estágio IIIb, mas no último retorno da paciente ao hospital foram encontrados sinais clínicos relacionados com acometimento do SNC, caracterizando uma evolução rápida do linfoma para o estágio Vb. Diante disso, foi observado um prognóstico desfavorável devido a rápida evolução da doença após interrupção da quimioterapia, isso vai de encontro as informações descritas por Calazans, Daleck & De Nardi, (2016), os quais relatam que em geral gatos com linfoma e infecção pela FeLV apresentam um prognóstico desfavorável e tempo de sobrevida relativamente curto.

Os exames de imagem são imprescindíveis nos casos de linfoma, pois permitem a localização da neoplasia bem como a determinação da extensão da doença, fornecendo informações importantes para o estadiamento e prognóstico da enfermidade (SOMANDO et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2020). No caso relatado, a ultrassonografia associada à radiografia forneceu evidências que embasaram a suspeita de linfoma, que juntamente ao resultado da citologia permitiram concluir o diagnóstico, estadiar a doença e monitorar os resultados após a instituição do tratamento.

A CAAF constitui um método fácil e rápido para determinar a suspeita de linfoma multicêntrico (MORRIS & DOBSON, 2007), contudo não possibilita uma classificação completa do linfoma, sendo necessário então a realização de

histopatologia e imuno-histoquímica para obter-se uma classificação morfológica completa e determinar o imunofenotipo do linfoma, pois essas informações são importantes para determinar o prognóstico e escolher o protocolo quimioterápico a ser utilizado em cada caso (COSTA et al, 2017; CHOY & BRYAN, 2015). No presente caso o resultado da CAAF sugestivo para linfoma, associado aos resultados dos exames de imagem, teste para FIV e FeLV, achados da anamnese e exame clínico, permitiram concluir o diagnóstico de linfoma multicêntrico e instituir o tratamento, pois não havia possibilidade de realização de biópsia e histopatológico dadas as condições clínicas da paciente. A realização do exame histopatológico somente foi possível no exame *pós mortem* e a imuno-histoquímica infelizmente não foi possível realizar.

De acordo com Zachary & McGavin (2013), tanto na preparação histológica quanto na citológica, o linfoma caracteriza-se por apresentar população monomórfica de linfócitos morfológicamente atípicos, sendo os linfócitos neoplásicos grandes, com núcleos grandes, citoplasma escasso, cromatina dispersa e nucléolos proeminentes, isso corrobora com os resultados da citologia (CAAF) e histopatológico da paciente do presente caso, nos quais também foi observado alta celularidade homogênea de linfócitos apresentando as mesmas alterações supracitadas.

Em geral, os linfomas de células pequenas, bem diferenciadas e com baixo índice mitótico são tumores de baixo grau e apresentam progressão lenta, sendo portando menos agressivos. Já os linfomas de células grandes, pouco diferenciadas e com alto índice mitótico são tumores de alto grau e apresentam uma rápida progressão, ou seja, são mais agressivos (CALAZANS, DALECK & DE NARDI, 2016; ZACHARY & MCGAVIN, 2013). O resultado do histopatológico da paciente do presente relato constatou a presença de proliferação neoplásica de linfócitos intermediários a grandes, o que explica a progressão rápida da doença (do estágio III para estágio V) em cerca de três semanas após a interrupção da quimioterapia.

Há diferentes protocolos quimioterápicos atualmente disponíveis para tratamento de linfoma em cães e gatos, não havendo um protocolo padrão. O protocolo com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (COP) é um dos mais antigos e tem sido a base para muitos outros protocolos quimioterápicos, podendo ser utilizado em linfomas de baixo grau ou quando se deve evitar a doxorubicina (CALAZANS DALECK & DE NARDI, 2016). Já o protocolo CHOP associa o sulfato de vincristina, a prednisolona, a ciclofosfamida e a doxorubicina e geralmente promove tempo em remissão e sobrevida mais longos, contudo, é considerado mais agressivo aos pacientes, sendo utilizado geralmente em casos de linfoma mais avançados ou como terapia de resgate (MALONEYHUSS et al., 2019).

Nos casos de felinos com linfoma em sistema renal ou nervoso, uma opção de tratamento é a associação da citarabina ao protocolo COP. Já nos casos de terapia de resgate a lomustina tem sido utilizada associada a L-asparaginas, já que não causa resistência cruzada com outros agentes alquilantes e apresenta habilidade em ultrapassar a barreira hematoencefálica, porém seu uso deve ser com cautela e a maioria dos gatos responde apenas parcialmente as terapias de resgate (COSTA et al., 2017; CALAZANS DALECK & DE NARDI, 2016).

Horta et al. (2020) propõem um novo protocolo intensivo para indução de remissão para gatos com linfoma multicêntrico ou mediastinal de alto grau, o protocolo LOPH, que inclui lomustina, vincristina, prednisolona e doxorubicina. Esse autor relata que esse protocolo foi bem tolerado por gatos com linfoma e viremia persistente de FeLV e resultou em melhor tempo médio de sobrevivência quando comparado a estudos semelhantes com outros protocolos.

O protocolo OP (vincristina e prednisolona) é descrito na literatura como uma opção de tratamento inicial nos casos de linfoma felino sem metástase, apresentando bons resultados terapêuticos, além de utilizar agentes quimioterápicos de fácil acesso e baixo custo e não utilizar a ciclofosfamida, que é um fármaco com acentuado potencial mielotóxico para felinos, especialmente aqueles positivos para FeLV (LOPES, 2021; LANORE & DELPRAT, 2004). Por essas características, principalmente o custo mais acessível o qual se adequava a realidade financeira da tutora, o protocolo foi utilizado no presente caso, contudo de acordo com Horta et al (2020) e Calazans, Daleck & De Nardi, (2016) preconiza-se protocolos como LOPH ou CHOP em casos de linfomas multicêntricos de alto grau, pois protocolos menos agressivos podem obter uma boa resposta de indução, mas tendem a apresentar recidivas mais rápidas.

O sulfato de vincristina age impedindo o processo de mitose da célula tumoral e a prednisolona têm um efeito linfoletico que é capaz de suprimir a mitose dos linfócitos (CALAZANS, DALECK & DE NARDI, 2016).

Além do tratamento quimioterápico, os felinos com linfoma devem receber também suporte nutricional com alimentos de fácil digestão e absorção, suporte hídrico, estimulantes de apetite e tratamentos sintomáticos como controle da êmese, hipertermia e das infecções secundárias, quando houver (NELSON & COUTO, 2015). Por isso, no caso relatado foi prescrito alimentação úmida para pacientes críticos, suplementação vitamínica e antibioticoterapia, quando se observou a necessidade.

No presente caso optamos em não utilizar nenhuma terapia com antivirais para o tratamento da FeLV, pois apesar de vários antivirais terem sido propostos para o tratamento da FeLV, ainda não há nenhuma comprovação de eficácia (KENNEDY &

LITTLE, 2015; NELSON & COUTO 2015). De acordo com Nelson & Couto (2015) nos casos de gatos com FeLV preconiza-se tratar com quimioterapia apropriada os casos com neoplasias associadas, tratar infecções secundárias, oferecer tratamento de suporte e sintomático quando necessário e principalmente isolar animais positivos para FeLV de outros gatos para evitar a transmissão da doença.

Vail (2013) relata que geralmente os gatos com linfoma toleram bem a quimioterapia e a qualidade de vida desses animais normalmente melhora após o início do tratamento. A literatura reporta que os principais efeitos adversos observados em gatos que recebem tratamento quimioterápico com prednisolona e sulfato de vincristina são neutropenia, perda de vibrissas, êmese, diarreia, anorexia e alteração na cor da pelagem e/ou rarefação pilosa (TAYLOR, GOODFELLOW & BROWNE, 2009). No presente caso foram encontrados durante o tratamento quimioterápico neutropenia e alterações na cor da pelagem, o que corrobora com a descrição desses autores supracitados.

Santos, Del Poente & Brombini (2013) e Lanore & Delprat, (2004), relatam que a quimioterapia utilizando o protocolo OP apresentou uma remissão completa em 75% a 80% nos casos estudados, resultados esses semelhantes ao que é descrito por Kojimoto et al. (2017), o qual relata taxa de resposta de 80%, sendo a taxa de remissão completa de 52% e a taxa de remissão parcial de 28%, em gatos com linfoma tratados com o protocolo COP. No presente caso também foi observado uma boa resposta terapêutica ao protocolo OP durante o período que o animal estava recebendo o tratamento, com uma rápida resposta ao tratamento quimioterápico instituído, sendo possível observar tanto a melhora clínica quanto a remissão de mais de 50% da linfadenomegalia após a segunda semana de quimioterapia.

De acordo com Calazans Daleck & De Nardi (2016), apesar de muitos pacientes felinos com linfoma responderem favoravelmente ao tratamento quimioterápico, o índice de resposta ao tratamento e o tempo em remissão é menor nessa espécie e a recidiva do tumor é comum quando comparado aos cães.

Nesse caso reportado também foi observado uma rápida recidiva do crescimento e disseminação da neoplasia, pois após as três semanas de interrupção do tratamento observou-se não só o aumento da massa neoplásica mediastinal e linfadenomegalia, como também um maior número de linfonodos mesentéricos alterados. Além disso, a paciente começou a apresentar alterações em SNC e foram encontrados infiltrados neoplásicos em diversos órgãos corroborando com a descrição de Calazans Daleck & De Nardi (2016) de que a realização incompleta do protocolo quimioterápico pode gerar remissão e disseminação da neoplasia.

Devido ao grave estado clínico da paciente, não foi tentado um protocolo de resgate, mas se acredita que possivelmente haveria resistência quimioterápica ao sulfato de vincristina como sugere a literatura. Além disso, Nelson e Couto (2015) também descrevem que geralmente a reindução de remissão em gatos com linfoma não é tão bem sucedida como em cães.

Também foi utilizada gabapentina nesse caso, para tranquilização da paciente a fim de viabilizar o manejo para coleta de sangue e cateterização venosa nos dias de quimioterapia. Foi possível obter bons resultados através da diminuição da ansiedade da paciente, pois a gabapentina é um análogo estrutural do ácido- γ -aminobutírico (GABA), o qual recentemente foi descrito como um possível ansiolítico com efeito tranquilizante em felinos domésticos submetidos a situações de estresse (RODRIGUES, 2021).

Considerações Finais

Ainda que o linfoma multicêntrico em felinos apresente o prognóstico reservado a ruim, os pacientes felinos respondem bem à quimioterapia, mesmo aqueles infectados pela FeLV. É fundamental testar FIV e FeLV nos felinos com suspeita de linfoma. O protocolo OP apresentou uma boa resposta na indução da remissão e poucos efeitos colaterais, contudo mais estudos são necessários para avaliar o tempo médio sem reincidência e o tempo de sobrevida quando se faz uso desse protocolo.

Referências

ALMEIDA, T. M.; SOUSA FILHO, R. P.; RODRIGUES, I. L.; CRUZ, R. O.; RODRIGUES, A.P.R.; SILVA, I.N.G. Linfoma leucemizado em felino coinfectado com os vírus da imunodeficiência felina e da leucemia felina: relato de caso. Revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.71, n.1, p.219-224, 2019.

AWAYSHEH, A.; WILCKE, J.; ELVINGER, F.; REES, L.; FAN, W.; ZIMMERMAN, K. L. Evaluation of supervised machine-learning algorithms to distinguish between inflammatory bowel disease and alimentary lymphoma in cats. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v. 28, n. 6, p. 679–687, 2016.

BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: classification, risk factors, clinical signs, and non-invasive diagnostics. Journal of Feline Medicine and Surgery, v.14, p. 191-201, 2012.

BURKHARD, M. J.; BIENZLE, D. Make sense of lymphoma diagnostics in small animals patients. Veterinary Clinics of North America: small animal practice, v. 43, issue 6, p. 1331-1347, 2013.

CALAZANS, S.G ; DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. Linfomas. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.

Oncologia em cães e gatos. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, Cap. 49, p.633-648, 2016.

CHOY, K.; BRYAN, J. F. Linfoma. In: LITTLE, S. E. O gato: medicina interna. Tradução de Roxanne Gomes dos Santos Jacobson e Idília Vanzellotti. 1. ed. São Paulo: Editora Roca, Cap. 28, 2015.

COSTA, F. V. A., JUSTEN, H.M.S., CUNHA, S.C.S., CORGOZINHO, K.B. Linfoma e desordens mieloproliferativos em felinos. In: Oncologia felina. 1° ed. São Paulo: Editora Livros de Veterinária Ltda., cap. 15, 2017.

COUTO C. G. Advances in the treatment of the cat with lymphoma in practice. Journal of Feline Medicine and Surgery, v 2, pag. 95–100, 2000.

CRISTO, T. G.; BIEZUS, G.; NORONHA, L. F.; PEREIRA, L.H.H.S.; WITHOEFT, J. A.; FURLAN, L. V.; COSTA, L.S. Linfoma felino e uma alta correlação com Infecção pelo vírus da leucemia felina no Brasil. Revista Science Direct, v.166, p. 20-28, 2019.

HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN R. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. Revista Veterinary Clinica Small Animals 50 Elsevier Inc, p.1013–1036, 2020.

HORTA, R. S.; SOUZA, L. M.; SENA, B. V.; ALMEIDA, I. O.; JARETTA, T. A.; PIMENTA, M. M.; JÚNIOR, A. R. LOPH: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an área endemic for feline leukemia vírus. In Journal of Feline Medicine and Surgery, v.1. n. 12 p. 86-97, 2020.

KENNEDY, M.; LITTLE, S. E. Doenças Virais - Retrovírus Felino. In: LITTLE, S. E. O gato: medicina interna. Tradução de Roxanne Gomes dos Santos Jacobson e Idília Vanzellotti. 1° ed. São Paulo: Editora Roca, cap. 33, 2015.

KOJIMOTO, A.; ITOH, T.; KUSHIMA, K.; UCHIDA, K.; CHAMBERS, J.; SHII, H. Clinical features and prognoses of lymphoma in 85 cats. In: Journal Veterinary Medicine, v. 70, n. 8, p. 593-598, 2017.

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. D. A. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1° ed., Rio de Janeiro: Editora Roca, 2015.

LANORE, D.; DELPRAT, C. Princípios gerais para memorizar. Quimioterapia Anticancerígena. 1 ed. São Paulo: Roca. p. 7, 2004.

LOPES, I. N. Comparação de características histológicas e fenotípicas de linfoma entre gatos com e sem infecção retroviral (FIV e/ou FeLV).

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Lisboa. Lisboa, 2021.

MALONEYHUSS, M. A.; MAULDIN, G. E.; BROWN, D. C.; VELUVOLU, S. M.; KRICK, E. L. Efficacy and toxicity of mustargen, vincristine, procarbazine and prednisone (MOPP) for the treatment of relapsed or resistant lymphoma in cats. In *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 22, n. 4, p.299-304, 2019.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Sistema hematopoiético in: *Oncologia em pequenos animais*. São Paulo: Editora Roca, 1.ed. Cap. 15, p.229-252, 2007.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Linfoma. In: *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5° ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier. Cap.77, pag. 3364-3406, 2015.

OLIVEIRA, L. A.; CARDOSO, B.; SALZEDAS, B.; RIBEIRO, V.; ALBUQUERQUE, K. Linfoma multicêntrico em felino doméstico: Relato de caso. *Revista Pubvet - Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.14, n.9, p.1-6, 2020.

RODRIGUES, R. L. Efeito da gabapentina no comportamento de felinos submetidos a Ovariohisterectomia/orquiectomia em contexto de reavaliação pós cirúrgica. Dissertação (mestrado)-Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.

SANTOS, I. F. C.; DEL POENTE, M. D.; BROMBINI, G. C. Linfoma digestivo em gato doméstico (*felis catus*): relato de caso. *Revista Ciência Animal*, v. 23, n. 1, p. 31-36, 2013

SOMANDO, J. C.; MADDOX, T. W.; KILLICK, D.; MORTIER, J. R. Diagnostic accuracy of ultrasonography to detect hepatic and splenic lymphomatous infiltration in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 63, n.2, p.1-7, 2021.

TAYLOR, S. S.; GOODFELLOW, M. R.; BROWNE, W. J. Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 50, p. 584-592, 2009.

VAIL, D.M. Feline lymphoma and leukemia. In: *Small Animal Clinical Oncology*. 5° edição. Missouri: Editora Saunders. Cap. 32, p. 608-678, 2013.

WILLIAMS, A. G.; HOHENHAUS, A. E.; LAMB, K. E. Incidence and treatment of feline renal lymphoma: 27 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 23, n.10, p. 936-944, 2021.

ZACHARY J.F.; MCGAVIN M.D. Bases da Patologia em Veterinária. 5° ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2013.